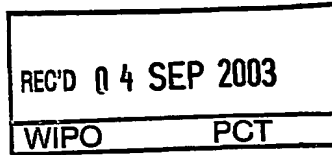


Rec'd PCT/PTO 18 FEB 2005



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 38 724.9
Anmeldetag: 23. August 2002
Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE
Bezeichnung: Alkyl-substituierte Pyrazolpyrimidine
IPC: C 07 D 487/04

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 05. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihmayer

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Alkyl-substituierte Pyrazolpyrimidine

Die Erfindung betrifft neue Alkyl-substituierte Pyrazolpyrimidine, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

Die zelluläre Aktivierung von Adenylat- bzw. Guanylatzyklasen bewirkt die Zyklisierung von ATP bzw. GTP zu 5'-3' zyklischem Adenosin Monophosphat (cAMP) bzw. 5'-3' zyklischem Guanosin monophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nukleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Protein Kinasen. Die von cAMP aktivierte Protein Kinase wird Protein Kinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Protein Kinase wird Protein Kinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw.
15 PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die zyklischen Nukleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., *Prog. Neurobiol.*, 1998, 56: 37 – 64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die
25 Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE Gene beschrieben (*Exp. Opin. Investig. Drugs* 2000, 9 , 1354-3784). Diese 21 PDE Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE Familien einteilen (Nomenklatur Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben
30 unterschieden (z.B. PDE1A und PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice

Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

5 Die Humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäurenidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34 % (PDE8A) und minimal 28 % (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (K_m -Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A selektiv für cGMP (K_m -Wert für cAMP = 230 μ M). PDE9A weist keine cGMP Bindungsdomäne auf, die auf eine allosterische Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Western Blot Analyse wurde
10 gezeigt, dass die PDE9A im Mensch in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559 – 15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt auf Chromosom 21q22.3 und enthält 21 Exons. Bislang wurden 4 alternative Spleißvarianten der
15 PDE9A identifiziert (Guipponi et al., *Hum. Genet.*, 1998, 103: 386 – 392). Klassische PDE Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und Vinpocetin in Konzentrationen bis 100 μ M keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein IC_{50} -Wert von 35 μ M nachgewiesen (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559 – 15564).

20 Die Maus PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19): 15553 – 15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für cGMP mit einem K_m von 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge und Herz gefunden. Auch die Maus PDE9A
25 wird von IBMX in Konzentrationen unter 200 μ M nicht gehemmt; der IC_{50} -Wert für Zaprinast liegt bei 29 μ M (Soderling et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19): 15553 – 15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, dass PDE9A in einigen Hirnregionen stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und basales Vorderhirn (Andreeva et al., *J. Neurosci.*, 2001, 21 (22):
30 9068 – 9076). Insbesondere Hippokampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle an Lern- und Gedächtnisvorgängen.

Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A ($K_m = 10 \mu\text{M}$; Martins et al., *J. Biol. Chem.*, 1982, 257: 1973 - 1979), PDE5A ($K_m = 4 \mu\text{M}$; Francis et al., *J. Biol. Chem.*, 1980, 255: 620 - 626), PDE6A ($K_m = 17 \mu\text{M}$; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263 (17): 8133 - 8141) und PDE11A ($K_m = 0,52 \mu\text{M}$; Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2000, 97 (7): 3702 - 3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., *Biochemistry*, 1990, 29: 5285 - 5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch cGMP gesteigert, da es keine GAF Domäne (cGMP Bindedomäne, über die die PDE Aktivität allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12: 174 - 179). PDE9A Inhibitoren führen deshalb zu einer Erhöhung der basalen cGMP Konzentration. Diese Erhöhung der basalen cGMP Konzentration führte überraschenderweise zu einer Verbesserung der Lern- und Gedächtnisleistung im Social Recognition Test.

Die WO 98/40384 offenbart Pyrazolopyrimidine, die sich als PDE1-, 2- und 5-Inhibitoren auszeichnen und für die Behandlung von kardiovaskulären, cerebrovasculären Erkrankungen sowie Erkrankungen des Urogenitalbereiches eingesetzt werden können.

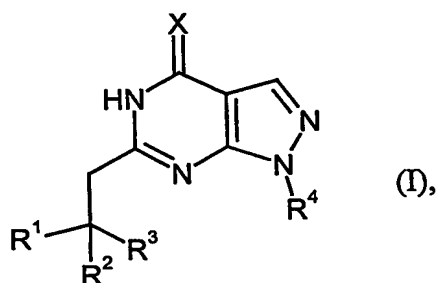
In CH 396 924, CH 396 925, CH 396 926, CH 396 927, DE 1 147 234, DE 1 149 013, GB 937,726 werden Pyrazolopyrimidine mit coronarerweiternder Wirkung beschrieben, die zur Behandlung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels eingesetzt werden können.

Im US 3,732,225 werden Pyrazolopyrimidine beschrieben, die eine entzündungshemmende und Blutzucker-senkende Wirkung haben.

In DE 2 408 906 werden Styrolpyrazolopyrimidine beschrieben, die als antimikrobielle und entzündungshemmende Mittel für die Behandlung von

beispielsweise Ödem eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

10

R^5 für C_1 - C_6 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder

15

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

20

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der

25

Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR⁸ substituiert sind, und

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht,

5

R³ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁴ Pentan-3-yl, C₄-C₆-Cycloalkyl,

10

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

20

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

25

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und

5 Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

20 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

30 C₆-C₁₀-Aryl steht für Phenyl oder Naphthyl.

C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

C₃-C₈-Cycloalkenyl steht für teilweise ungesättigte, nicht-aromatische Cycloalkylreste, die eine oder mehrere Mehrfachbindungen, vorzugsweise Doppelbindungen enthalten. . Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

5

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

10

4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-

15

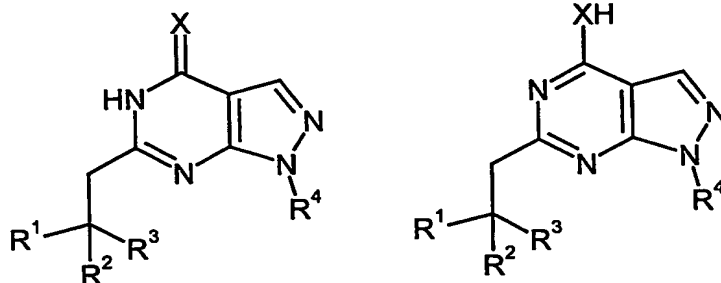
Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

20

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),
wobei

5

R^1 C_1 - C_4 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei
 C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

10

R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyl
stehen, oder

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

15

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy,

oder

20

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_5 -
 C_6 -Cycloalkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkenyl oder 5- bis 6-gliedriges Hetero-
cyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der
Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ sub-
stituiert sind, und

25

R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht,

R^3 Wasserstoff,

5 R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

10

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),
wobei

15

R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder
- $C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder
Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

R^6 für Phenyl steht und

20

R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 Wasserstoff, Methyl, oder

25

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,
Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden,
wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R^3 Wasserstoff,

30

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),
wobei

10 R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder
-C(=O)NR⁶R⁷, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder
Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

R^6 für Phenyl steht und

R^7 für Wasserstoff stehen,

15

R^2 Wasserstoff, Methyl, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,
Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden,
20 wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R^3 Wasserstoff,

R^4 Pentan-3-yl, C₅-C₆-Cycloalkyl,

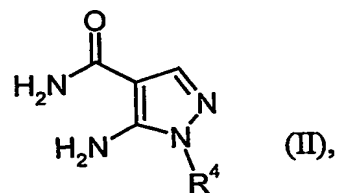
25

X Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

30 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

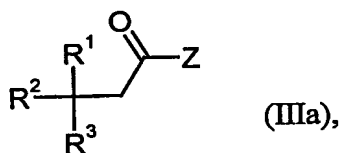
[A] Verbindungen der Formel



5

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



10

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

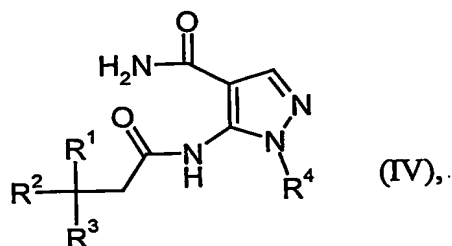
und

15

Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst in Verbindungen der Formel

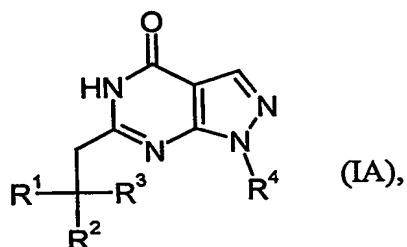
20



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel

5



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

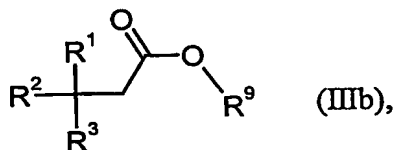
10

cyclisiert,

oder

15

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (IA) mit einer Verbindung der Formel



20

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

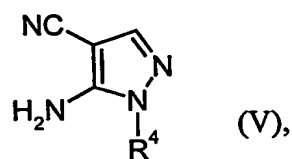
R^9 für Methyl oder Ethyl steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

5

[C] Verbindungen der Formel

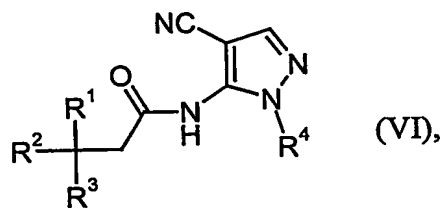


10

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel

15



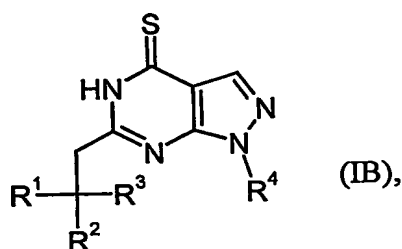
in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (IA) cyclisiert,

und die Verbindungen der Formel (IA) gegebenenfalls dann durch Umsetzung mit einem Schwefelungsmittel wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid in die Thiono-Derivate der Formel



5

in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

15

Für den ersten Schritt des Verfahrens [A] und des Verfahrens [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether, oder Toluol oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Pyridin.

20

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride, wie beispielsweise Natriumhydrid, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin (DMAP), oder C_1 - C_4 -Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

25

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1.2 mol bis 3 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) bzw. (V), eingesetzt.

- 5 In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$.

10

Als Lösemittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder tert.-Butanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

15

20

Als Basen für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und Kalium-tert.-butanolat.

25

30

Bei der Durchführung der Cyclisierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 2 mol bis 6 mol, bevorzugt von 3 mol bis 5 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) bzw. (VI), eingesetzt.

Als Oxidationsmittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt des Verfahrens [C] eignen sich beispielsweise Wasserstoffperoxid oder Natriumborat. Bevorzugt ist Wasserstoffperoxid.

- 5 Die Cyclisierung in den Verfahren [A], [B] und [C] wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +160°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels durchgeführt.

- 10 Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0.5 bis 5 bar).

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die oben für den zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] aufgeführten Alkohole, wobei Ethanol bevorzugt ist.

15

Als Basen für das Verfahren [B] eignen sich Alkalihydride, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydrid, oder Alkalialkoholate, wie beispielsweise Natrium-methanolat, -ethanolat, -isopropylat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriumhydrid.

20

Die Base wird in einer Menge von 2 mol bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (II), eingesetzt.

25

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Ethoxymethylenmalonsäuredinitril mit Hydrazin-Derivaten der Formel (VII)



30

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in einem inerten Lösemittel zu den Pyrazolnitrilen der Formel (V) kondensiert und diese dann mit einem der oben aufgeführten Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, in Anwesenheit von Ammoniak umgesetzt [vgl. z.B. A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff].

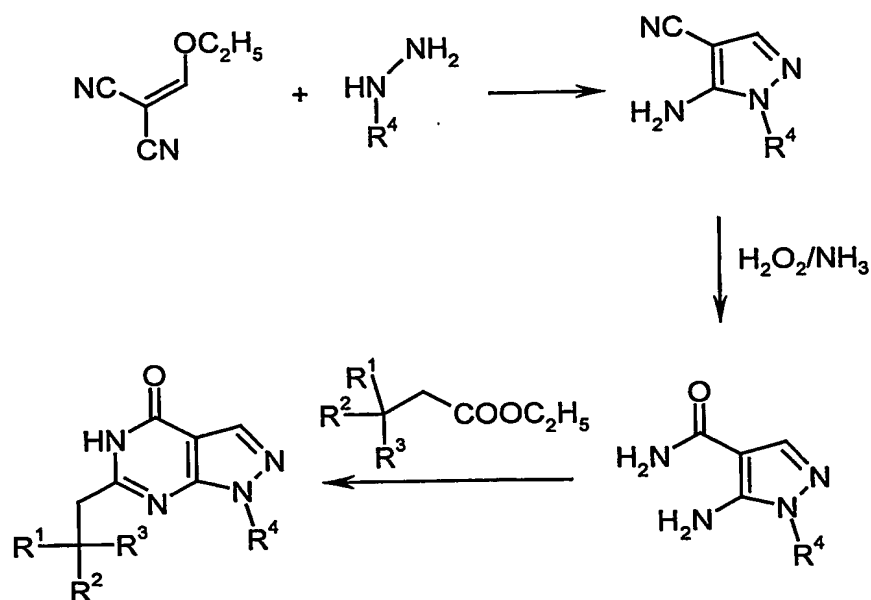
5

Die Verbindungen der Formeln (IIIa), (IIIb) und (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

Schema



15

Verbindungen der Formel (IA) und (IB) können gegebenenfalls im Bedeutungsumfang von R¹, R², und R³ nach Standardverfahren weiter modifiziert werden.

Weitere Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-onen sind bekannt und können ebenfalls zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden (siehe zum Beispiel: P. Schmidt et al., Helvetica Chimica Acta 1962, 189, 1620ff.).

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

10

Überraschenderweise wurde gefunden, dass selektive PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung geeignet sind.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung eingesetzt werden.

20

Ein PDE9A-Inhibitor im Sinne der Erfindung ist eine Verbindung, die humane PDE9A unter den unten angegebenen Bedingungen mit einem IC_{50} -Wert von weniger als 10 μM , bevorzugt weniger als 1 μM .

25

Ein selektiver PDE9A-Inhibitor im Sinne der Erfindung ist eine Verbindung, die humane PDE9A unter den unten angegebenen Bedingungen stärker hemmt als die humanen PDE1C, PDE2A, PDE3B, PDE4B, PDE5A, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11. Bevorzugt ist ein Verhältnis von IC_{50} (PDE9A)/ IC_{50} (PDE1C, PDE2A, PDE3B, PDE4B, PDE5A, PDE7B und PDE10A) kleiner als 0,2.

30

Besonders eignen sich die selektiven PDE9A-Inhibitoren zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach Kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnis-

- störungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatische Demenz, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.
- 5
- 10

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

PDE-Inhibition

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* 1996 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene*. 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al. *Gene* 1998, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559 – 15564), E10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al. *J Biol Chem.* 1999, 274, 18438-45.), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 9A in 100 % DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 μ M bis 1.6 μ M hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 μ M bis 0.032 μ M). Jeweils 2 μ L der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 μ L einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70 % des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA, 0.2 % BSA). Das Substrat, [8- 3H] guanosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 μ Ci/ μ L verdünnt. Durch Zugabe von 50 μ L (0.025 μ Ci) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die

Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µl eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1, 10 µM Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluss werden 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationenzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE 9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8-³H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird in Anschluss an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll zusätzlich wie folgt angepasst: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10⁻⁷ M und CaCl₂ 3mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 µM stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE1C und PDE2A wird als Substrat [5',8-³H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), für PDE5A [8-³H] guanosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

Die PDE9A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann anhand der folgenden Beispiele in den Tabellen 1 und 2 gezeigt werden:

Tabelle 1: Inhibition von PDE-Isoenzymen durch Beispiel 3

Isoenzym	Species	IC ₅₀ [nM]
PDE1C	human	720
PDE2A	human	> 4000
PDE3B	human	> 4000
PDE4B	human	> 4000
PDE5A	human	> 4000
PDE7B	human	> 4000
PDE8A	human	> 4000
PDE9A	human	110
PDE10A	human	> 4000

Tabelle 2: PDE9A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen

5

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
1	5
3	110
4	30
6	6
12	65
17	86
19	390

Erhöhung der intrazellulären neuronalen cGMP-Konzentration in Zellkulturen

PDE9A-Inhibitoren erhöhen die intrazelluläre neuronale cGMP in kultivierten primären kortikalen Neuronen.

10

Rattenembryonen (Embryonaltag E17 - E19) wurden dekapitiert, die Köpfe in mit Präparationsmedium (DMEM, Penicillin/Streptomycin; beides von Gibco) gefüllte Präparationsschalen überführt. Die Kopfhaut und Schädeldecke wurde entfernt, und die freipräparierten Gehirne wurden in eine weitere Petrischale mit Präparationsmedium überführt. Mithilfe eines Binokulars und zweier Pinzetten wurde das Großhirn (Kortex) isoliert und mit Eis auf 4°C gekühlt. Diese Präparation und die Vereinzelung der kortikalen Neuronen wurden dann nach einem Standardprotokoll mit dem Papain-Kit (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, New Jersey 08701, USA) durchgeführt (Huettnner et al. *J. Neurosci.* 1986, 6, 3044-3060). Die mechanisch vereinzelter kortikaler Neurone wurden zu 150.000 Zellen/Loch in 200 µl Neurobasalmedium/Loch (Neurobasal; B27 Supplement; 2 mM L-Glutamin; in Anwesenheit von Penicillin/Streptomycin; alle Agzien von Gibco) 7 Tage in 96 Lochplatten (mit Poly-D Lysin 100 µg/ml für 30 min vorbehandelt) unter Standard Bedingungen kultiviert (37°C, 5 % CO₂). Nach 7 Tagen wurde das Medium abgenommen und die Zellen mit HBSS Puffer (Hank's balanced salt solution, Gibco/BRL) gewaschen. Anschließend werden 100 µl erfindungsgemäße Verbindung in HBSS Puffer gelöst (zuvor in 100 % DMSO gelöst: 10 mM) auf die Zellen gegeben. Anschließend werden nochmals 100 µl HBSS Puffer zugegeben, sodass die Endkonzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise in einem Bereich von 20 nM bis 10 µM liegen und bei 37°C für 20 min inkubiert. Der Testpuffer wird danach komplett abgenommen. Anschließend werden die Zellen in 200 µl Lysispuffer (cGMP Kit code RPN 226; von Amersham Pharmacia Biotech.) lysiert und die cGMP Konzentration nach den Angaben des Herstellers gemessen. Alle Messungen werden in Triplikaten durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgt mit Prism Software Version 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA USA).

Inkubation der primären Neuronen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen führte zu einer Steigerung des cGMP Gehaltes.

Langzeitpotenzierung

Langzeitpotenzierung wird als ein zelluläres Korrelat für Lern- und Gedächtnisvorgänge angesehen. Zur Bestimmung, ob PDE9 Inhibition einen Einfluss auf Langzeitpotenzierung hat, kann folgende Methode angewandt werden:

5

Rattenhippokampi werden in einen Winkel von etwa 70 Grad im Verhältnis zur Schnittklinge plaziert (Chopper). In Abständen von 400 µm wird der Hippokampus zerschnitten. Die Schnitte werden mit Hilfe eines sehr weichen, stark benetzten Pinsels (Marderhaar) von der Klinge genommen und in ein Glasgefäß mit carbogenisierter gekühlter Nährlösung (124 mM NaCl, 4,9 mM KCl, 1,3 mM MgSO₄* 7H₂O, 2,5 mM CaCl₂²⁺ Wasser- frei, 1,2 mM KH₂PO₄, 25,6 mM NaHCO₃, 10 mM Glucose, pH 7.4) überführt. Während der Messung befinden sich die Schnitte in einer temperierten Kammer unter einem Flüssigkeitsspiegel von 1-3 mm Höhe. Die Durchflussrate beträgt 2,5 ml/min. Die Vorbegasung erfolgt unter geringen Überdruck (etwa 1 atm) sowie über eine Mikrokanüle in der Vorkammer. Die Schnittkammer ist mit der Vorkammer so verbunden, dass eine Minizirkulation aufrechterhalten werden kann. Als Antrieb der Minizirkulation wird das durch die Mikrokanüle ausströmende Carbogen eingesetzt. Die frisch präparierten Hippokampusschnitte werden mindestens 1 Stunde bei 33°C in der Schnittkammer adaptiert.

10

15

20

25

30

Die Reizstärke wird so gewählt, dass die fokalen exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) 30 % des maximalen exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) betragen. Mit Hilfe einer monopolen Stimulationselektrode, die aus lackiertem Edelstahl besteht und eines stromkonstanten, biphasischen Reizgenerators (AM-Systems 2100), werden lokal die Schaffer-Kollateralen erregt (Spannung: 1 bis 5 V, Impulsbreite einer Polarität 0.1 ms, Gesamtimpuls 0.2 ms). Mit Hilfe von Glaselektroden (Borosilikatglas mit Filament, 1 bis 5 MOhm, Durchmesser: 1.5 mm, Spitzendurchmesser: 3 bis 20 µm), die mit normaler Nährlösung gefüllt sind, werden aus dem Stratum radiatum die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) registriert. Die Messung der Feldpotentiale geschieht gegenüber einer chlorierten Referenzelektrode aus Silber, die sich am Rande der Schnittkammer befindet, mit

Hilfe eines Gleichspannungsverstärkers. Das Filtern der Feldpotentiale erfolgt über einen Low-Pass Filter (5 kHz). Für die statistische Analyse der Experimente wird der Anstieg (slope) der fEPSPs (fEPSP-Anstieg) ermittelt. Die Aufnahme, Analyse und Steuerung des Experimentes erfolgt mit Hilfe eines Softwareprogrammes (PWIN),
5 welches in der Abteilung Neurophysiologie entwickelt worden ist. Die Mittelwertbildung der fEPSP-Anstiegswerte zu den jeweiligen Zeitpunkten und die Konstruktion der Diagramme erfolgt mit Hilfe der Software EXCEL, wobei ein entsprechendes Makro die Aufnahme der Daten automatisiert.

10 Superfusion der Hippokampusschnitte mit einer 10 μ M Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen führt zu einer signifikanten Steigerung der LTP.

Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Lern- und Gedächtnistest. Er misst die
15 Fähigkeit von Ratten, zwischen bekannten und unbekannten Artgenossen zu unterscheiden. Deshalb eignet sich dieser Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

20 Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 min vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier min vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 min lang die absolute Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge inspiziert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Altier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier
25 hatte. Danach wird das Juvenile herausgenommen, das Adulte mit einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Vehikel behandelt und anschließend in seinen Heimkäfig zurückgesetzt. Nach einer Retentionszeit von 24 Stunden wird der Test wiederholt (Trial 2). Eine verringerte Soziale Interaktionszeit im Vergleich zu Trial 1 zeigt an,
30 dass die adulte Ratte sich an das Jungtier erinnert.

Die adulten Tiere werden direkt im Anschluss an Trial 1 entweder mit Vehikel (10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung) oder 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg bzw. 3,0 mg/kg erfindungsgemäßer Verbindung, gelöst in 10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert.

5 Vehikel behandelte Ratten zeigen keine Reduktion der sozialen Interaktionszeit in Trial 2 verglichen mit Trial 1. Sie haben folglich vergessen, dass sie schon einmal Kontakt mit dem Jungtier hatten. Überraschenderweise ist die soziale Interaktionszeit im zweiten Durchgang nach Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen signifikant gegenüber den Vehikel behandelten reduziert. Dies bedeutet, dass die
10 substanzbehandelten Ratten sich an das juvenile Tier erinnert haben und somit die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verbessernde Wirkung auf Lernen und Gedächtnis aufweist.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen über-
15 führt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeu- tisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirk- same Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den ange-
20 gegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emul-
giermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung
25 von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs- lösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder paren-
teral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über
30 Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.

10

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

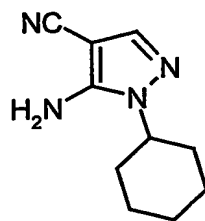
20

Verwendete Abkürzungen:

BSA	Rinderserum Albumin
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
equiv.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
Lit.	Literatur(stelle)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Smp.	Schmelzpunkt
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

5 5-Amino-1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carbonitril

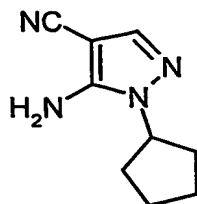


10 Eine Lösung von Cyclohexylhydrazin-Hydrochlorid (3 g, 19.9 mmol) in 36 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur zunächst mit Ethoxymethylenmalonsäuredinitril (2.43 g, 19.9 mmol) und anschließend mit 8 ml Triethylamin versetzt. Das Gemisch wird 20 min refluxiert und dann abgekühlt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in DCM aufgenommen, mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 0-10 %).

20 Ausbeute: 1.95 g (51 % d.Th.)
MS (DCI): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.5$ (s, 1H), 6.5 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 1.95-1.05 (m, 10H) ppm.

Beispiel 2A

25 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carbonitril



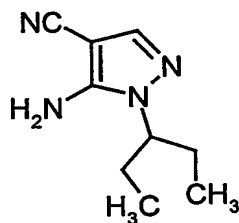
Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 1A.

- 5 MS (ESI): $m/z = 177 (M+H)^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.5$ (s, 1H), 4.45 (br. s, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.2-1.55 (m, 6H) ppm.

Beispiel 3A

10

5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



15

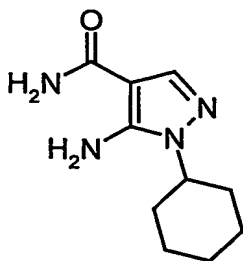
Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 1A.

- MS (ESI): $m/z = 179 (M+H)^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.55$ (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 1.8-1.55 (m, 4H), 0.65 (t, 6H) ppm.

20

Beispiel 4A

5-Amino-1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carboxamid



5 Eine Lösung von 5-Amino-1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (1.86 g, 9.81 mmol) in einem Gemisch aus 73 ml Ethanol und 90 ml konzentrierter wässriger Ammoniaklösung wird bei Raumtemperatur mit 18 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden am Rotationsverdampfer die nichtwässrigen Lösemittel abgezogen. Aus der verbleibenden Mischung fällt das Produkt als Feststoff aus, der abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird.

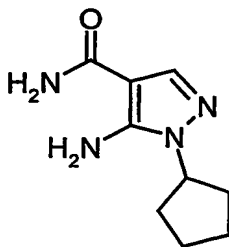
10 Ausbeute: 1.77 g (86 % d.Th.)

MS (DCI): $m/z = 209$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.6$ (s, 1H), 7.3-6.4 (breit, 2H), 6.1 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 1.95-1.05 (m, 10H) ppm.

15 Beispiel 5A

5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid



20 Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 4A.

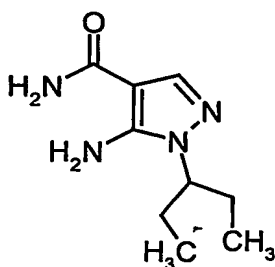
MS (ESI): $m/z = 195 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.5$ (s, 1H), 5.6-4.8 (breit, 4H), 4.35 (m, 1H), 2.2-1.55 (m, 8H) ppm.

5

Beispiel 6A

5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid



10

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 4A.

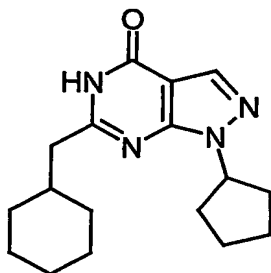
MS (ESI): $m/z = 197 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.65$ (s, 1H), 6.9 (br. s, 2H), 6.1 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 1.85-1.6 (m, 4H), 0.7 (t, 6H) ppm.

15

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

5 6-(Cyclohexylmethyl)-1-cyclopentyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



10 Unter Argon werden 75 mg (0.39 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 183 mg (1.16 mmol, 3 equiv.) Cyclohexylelessigsäuremethylester in 1.5 ml absolutem Ethanol vorgelegt. Bei 0°C werden 54 mg Natriumhydrid (60 %-ige Dispersion in Mineralöl; 1.35 mmol, 3.5 equiv.) im Argon-Gegenstrom langsam zugegeben. Das entstandene Gemisch wird langsam erwärmt und für 18 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung werden 20 ml Wasser zugegeben und das
15 Gemisch mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (31% d.Th.)

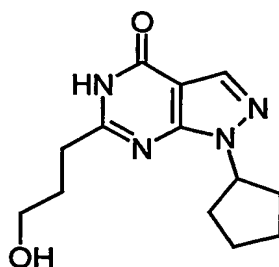
20 MS (ESI): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺

Smp.: 147°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.5 (d, 2H), 2.15-1.75 (m, 7H), 1.75-1.55 (m, 7H), 1.3-0.9 (m, 5H) ppm.

Beispiel 2

1-Cyclopentyl-6-(3-hydroxypropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 75 mg (0.39 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 140 mg (1.16 mmol) 4-Hydroxybuttersäuremethylester erhalten.

10

Ausbeute: 85 mg (84 % d.Th.)

MS (DCI): $m/z = 263$ ($M+H$)⁺

Smp.: 138°C

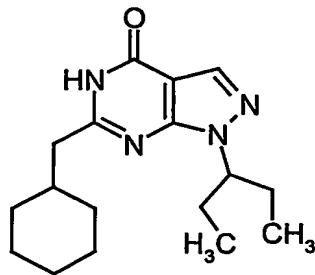
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.0$ (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.5 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.2-1.55 (m, 10H) ppm.

15

Beispiel 3

6-(Cyclohexylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

20



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.02 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 482 mg (3.06 mmol) Cyclohexylessigsäuremethylester erhalten.

5 Ausbeute: 146 mg (47 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 303$ (M+H)⁺

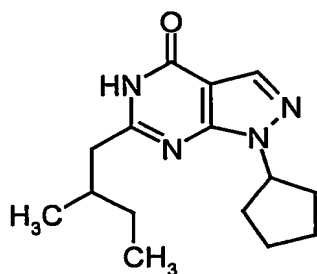
Smp.: 122°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.0-1.5 (m, 10H), 1.4-0.9 (m, 5H), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

10

Beispiel 4

1-Cyclopentyl-6-(2-methylbutyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



15

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.01 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 450 mg (3.03 mmol) 3-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

20

Ausbeute: 88 mg (32 % d.Th.)

MS (DCI): $m/z = 275$ (M+H)⁺

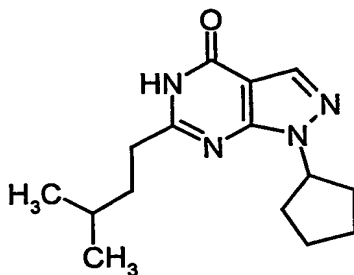
Smp.: 86°C

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.15-1.8 (m, 7H), 1.7 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 2H), 0.9 (m, 6H) ppm.

Beispiel 5

1-Cyclopentyl-6-(3-methylbutyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

5



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.01 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 450 mg (3.03 mmol) 4-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

10

Ausbeute: 165 mg (60 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺

Smp.: 133°C

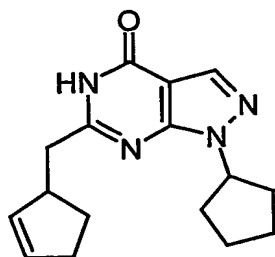
15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.2-1.5 (m, 11H), 0.9 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz) ppm.

Beispiel 6

20

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-cyclopentyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.01 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 446 mg (1.82 mmol, 95 % rein) 2-Cyclopenten-1-yl-essigsäuremethylester (Lit.: Roenn et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7749) erhalten.

Ausbeute: 86 mg (30 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 285 (M+H)^+$

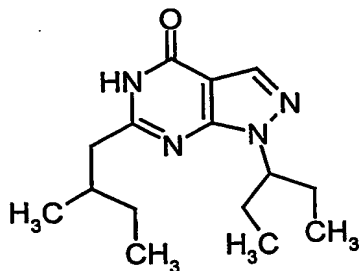
10 Smp.: 166°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.75 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.8-2.5 (m, 2H), 2.45-1.45 (m, 12H) ppm.

Beispiel 7

15

1-(1-Ethylpropyl)-6-(2-methylbutyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



20

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 445 mg (3.0 mmol) 3-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

Ausbeute: 99 mg (36 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 277$ ($M+H$)⁺

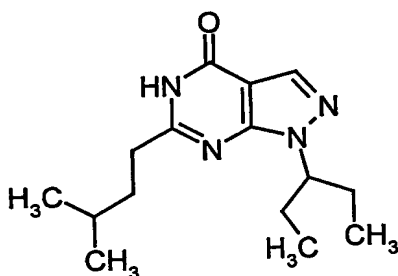
Smp.: 121°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.6 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.05-1.7 (m, 5H), 1.45-1.15 (m, 2H), 0.9 (m, 6H), 0.65 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 8

10

1-(1-Ethylpropyl)-6-isopentyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



15

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 445 mg (3.0 mmol) 4-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

Ausbeute: 127 mg (46 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 277$ ($M+H$)⁺

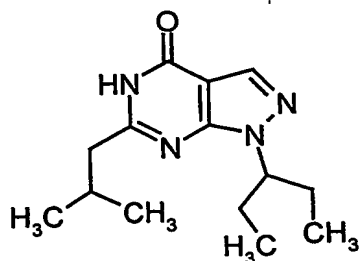
20

Smp.: 127°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 4H), 1.7-1.5 (m, 3H), 0.9 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 0.6 (t, 6H, $J = 6$ Hz) ppm.

Beispiel 9

1-(1-Ethylpropyl)-6-isobutyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 464 mg (3.5 mmol) 3-Methylbutter-säureethylester erhalten.

10

Ausbeute: 127 mg (48 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 263$ (M+H)⁺

Smp.: 161°C

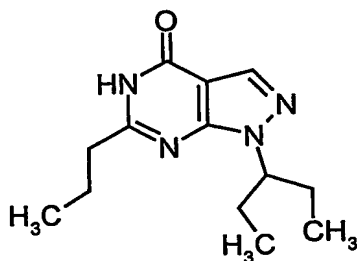
15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 4H), 0.9 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 0.55 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 10

20

1-(1-Ethylpropyl)-6-propyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 410 mg (3.5 mmol) Buttersäureethylester erhalten.

5

Ausbeute: 159 mg (64 % d.Th.)

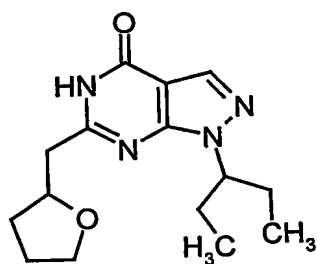
MS (ESI): $m/z = 249$ ($M+H$)⁺

Smp.: 127°C

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.0-1.65 (m, 6H), 0.9 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 11

15 1-(1-Ethylpropyl)-6-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



20 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 553 mg (3.5 mmol) Tetrahydrofuran-2-yllessigsäureethylester erhalten.

Ausbeute: 202 mg (68 % d.Th.)

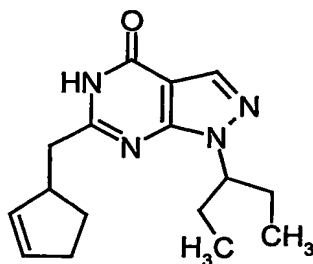
25 MS (ESI): $m/z = 291$ ($M+H$)⁺

Smp.: 136°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.0 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.1-1.55 (m, 8H), 0.6 (t, 6H, J = 7.5 Hz) ppm.

5 Beispiel 12

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 490 mg (3.5 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäuremethylester (Lit.: Roenn et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7749) erhalten.

Ausbeute: 111 mg (39 % d.Th.)

MS (ESI): m/z = 287 ($\text{M}+\text{H}^+$)

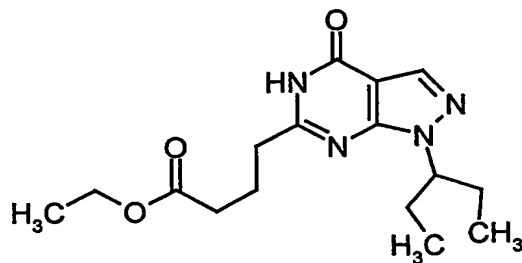
Smp.: 128°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.0 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.8-5.65 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.15-1.8 (m, 5H), 1.55 (m, 1H), 0.65 (t, 6H, J = 7.5 Hz) ppm.

Beispiel 13

4-[1-(1-Ethylpropyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]buttersäureethylester

5



10 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 1.13 g (6.0 mmol) Glutarsäurediethylester erhalten.

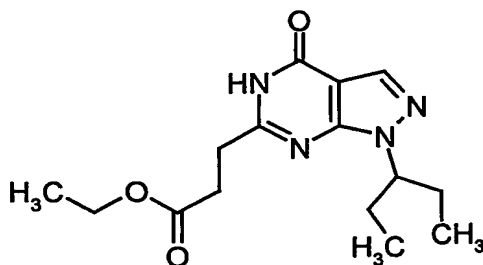
Ausbeute: 46 mg (13 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.7 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.4 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2.1-1.75 (m, 6H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0.65 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 14

20 4-[1-(1-Ethylpropyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propionsäureethylester



5 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 1.04 g (6 mmol) Bernsteinsäurediethylester erhalten.

Ausbeute: 176 mg (56 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 307 (M+H)^+$

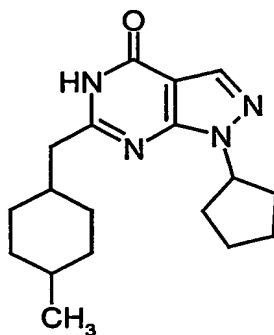
Smp.: 118°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.1$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.0-1.7 (m, 4H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 15

15

1-Cyclopentyl-6-[(4-methylcyclohexyl)methyl]-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 664 mg (3.5 mmol) (4-Methylcyclohexyl)essigsäureethylester (cis/trans-Gemisch) erhalten. Das Produkt liegt als Gemisch der cis- und trans-Isomere vor.

5

Ausbeute: 131 mg (41 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 315$ ($M+H$)⁺

Smp.: 126°C

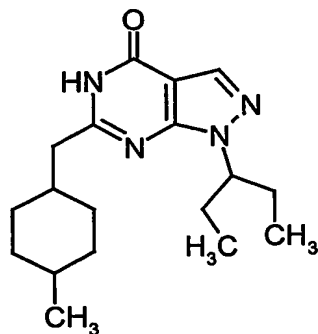
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.6 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 2.2-0.8 (m, 21H) ppm.

10

Beispiel 16

1-(1-Ethylpropyl)-6-[(4-methylcyclohexyl)methyl]-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on

15



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 413 mg (2.2 mmol) (4-Methylcyclohexyl)essigsäureethylester (cis/trans-Gemisch) erhalten. Das Produkt liegt als Gemisch der cis- und trans-Isomere vor.

20

Ausbeute: 60 mg (19 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 317$ ($M+H$)⁺

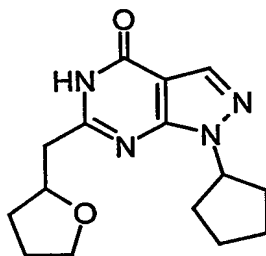
25

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.0 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.6 (d, 2H, J = 7 Hz), 2.2-0.8 (m, 17H), 0.6 (t, 6H, J = 7.5 Hz) ppm.

Beispiel 17

5

1-Cyclopentyl-6-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



10

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 559 mg (3.5 mmol) Tetrahydrofuran-2-yllessigsäureethylester erhalten.

15

Ausbeute: 175 mg (60 % d.Th.)

MS (ESI): m/z = 289 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Smp.: 179°C

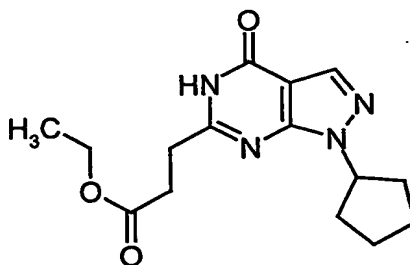
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.95 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.15-1.55 (m, 12H) ppm.

20

Beispiel 18

4-[1-Cyclopentyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propionsäureethylester

25



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 1.05 g (6.05 mmol) Bernsteinsäurediethylester erhalten.

Ausbeute: 150 mg (49 % d.Th.)

MS (DCI): $m/z = 305 (M+H)^+$

Smp.: 185°C

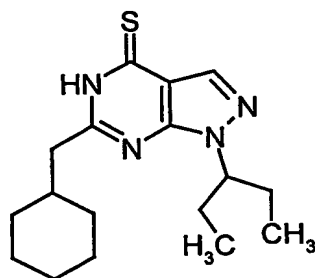
10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.1$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.05 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.15-1.6 (m, 8H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ppm.

Beispiel 19

15

6-(Cyclohexylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-thion



20

Eine Lösung von 50 mg (0.17 mmol) 6-(Cyclohexylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (Beispiel 3) in 1 ml Pyridin wird bei Raumtemperatur mit 74 mg (0.33 mmol, 2 equiv.) Diphosphorpentasulfid versetzt und anschließend über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die

Reaktionslösung mit 20 ml eiskalter 2.5 %-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt.

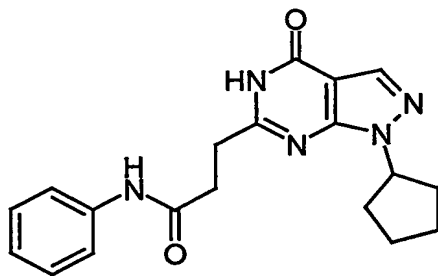
Ausbeute: 42 mg (80 % d.Th.)

MS (DCI): $m/z = 319$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.4$ (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.7 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 2.0-1.5 (m, 10H), 1.4-0.85 (m, 5H), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 20

3-(1-Cyclopentyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-N-phenylpropanamid



Eine Lösung von 100 mg (0.33 mmol) 4-[1-Cyclopentyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propionsäureethylester (Beispiel 18) in einem Gemisch aus 1 ml Ethanol und 0.5 ml 20 %-iger Natronlauge wird 1 h bei 60°C gerührt. Der organische Lösemittelanteil wird am Rotationsverdampfer abgezogen und die Lösung mit 1 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Die Lösung wird danach bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 5 ml Methanol verrührt und die Lösung filtriert. Nach Abziehen des Methanols erhält man die entsprechende Carbonsäure als Rohprodukt (90 mg, quantitativ).

87 mg (0.31 mmol) der so erhaltenen Carbonsäure werden in 6 ml Dichlormethan vorgelegt und zunächst mit 119 mg (0.31 mmol, 1 equiv.) HATU und anschließend mit 29 mg (0.31 mmol, 1 equiv.) Anilin und 81 mg (0.63 mmol, 2 equiv.) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

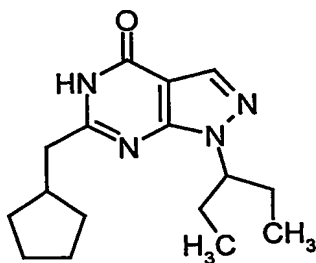
Ausbeute: 25 mg (22 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 352 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.05$ (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.0 (t, 1H), 5.0 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.05-1.4 (m, 8H) ppm.

Beispiel 21

6-(Cyclopentylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 150 mg (0.75 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 351 mg (2.25 mmol) 2-Cyclopentylelessigsäureethylester erhalten.

Ausbeute: 91 mg (42 % d.Th.)

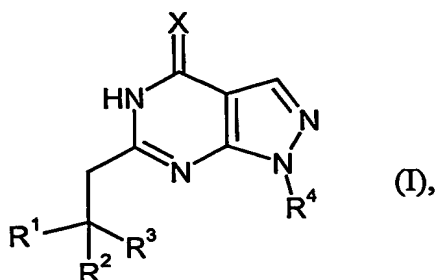
MS (ESI): $m/z = 289$ (M+H)⁺

Smp.: 156°C

5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.7 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.3 (m, 1H), 2.0-1.45 (m, 10H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

R^5 für C_1 - C_6 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis

zu 2 Substituenten aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR⁸ substituiert sind, und

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht,

5

R³ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁴ Pentan-3-yl, C₄-C₆-Cycloalkyl,

10

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R¹ C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, -C(=O)OR⁵ oder -C(=O)NR⁶R⁷, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, -C(=O)OR⁵ oder -C(=O)NR⁶R⁷ substituiert ist, und

20

R⁵ für C₁-C₄-Alkyl,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl stehen, oder

25

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocycl cycl bilden,

30

R² Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy,

oder

5 R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ substituiert sind, und

R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht,

10 R^3 Wasserstoff,

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

15 X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, wobei

25 R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

R^6 für Phenyl steht und

R^7 für Wasserstoff steht,

30

R^2 Wasserstoff, Methyl, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

5

R^3 Wasserstoff,

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

10

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

15

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

4. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei

R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

20

R^6 für Phenyl und

25

R^7 für Wasserstoff stehen,

R^2 Wasserstoff, Methyl, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydro-

30

furyl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R^3 Wasserstoff,

5

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff,

10

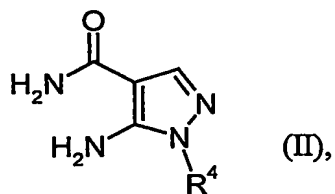
bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

15

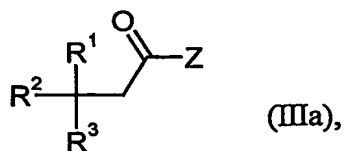
[A] Verbindungen der Formel



20

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



25

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

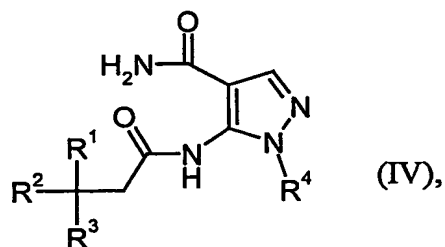
und

5

Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst
in Verbindungen der Formel

10

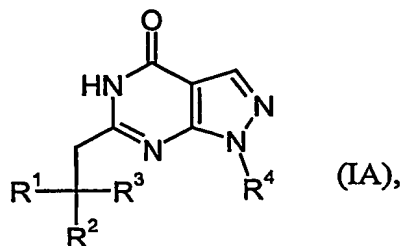


in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

überführt,

dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel



20

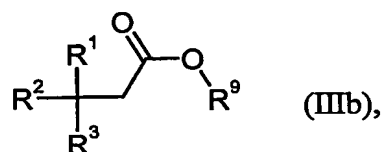
in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

cyclisiert,

oder

5

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (IA) mit einer Verbindung der Formel



10

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

15

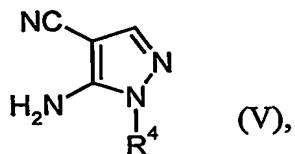
R^9 für Methyl oder Ethyl steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

20

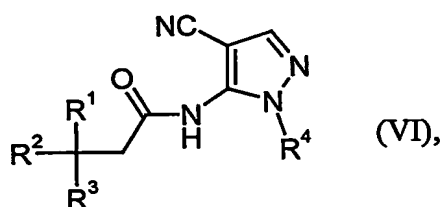
[C] Verbindungen der Formel



25

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

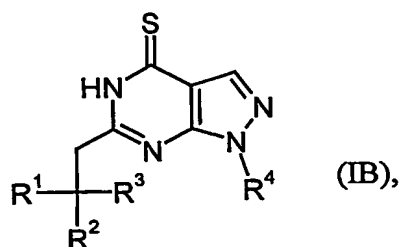
zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (IA) cyclisiert,

und die Verbindungen der Formel (IA) gegebenenfalls dann durch Umsetzung mit einem Schwefelungsmittel wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid in die Thiono-Derivate der Formel



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 5 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 15 8. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.
- 20 9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.
- 25 10. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.
- 30 11. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 4.
12. Verfahren nach Anspruch 11 wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.

Alkyl-substituierte Pyrazolpyrimidine

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft neue Alkyl-substituierte Pyrazolpyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.